

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005217

International filing date: 23 March 2005 (23.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-093506  
Filing date: 26 March 2004 (26.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 3月26日

出願番号  
Application Number: 特願2004-093506

パリ条約による外国への出願に用いる優先権の主張の基礎となる出願の国コードと出願番号  
The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is

出願人  
Applicant(s): エーザイ株式会社

2005年 4月20日

特許長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 EP041M0301  
【提出日】 平成16年 3月26日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 31/00  
【発明者】  
【住所又は居所】 岐阜県羽島郡川島町竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園  
内  
【氏名】 吉武 孝  
【発明者】  
【住所又は居所】 岐阜県羽島郡川島町竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園  
内  
【氏名】 水野 满  
【発明者】  
【住所又は居所】 岐阜県羽島郡川島町竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園  
内  
【氏名】 諸島 健二  
【発明者】  
【住所又は居所】 岐阜県羽島郡川島町竹早町1番地 エーザイ株式会社 川島工園  
内  
【氏名】 青木 広  
【特許出願人】  
【識別番号】 000000217  
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社  
【代表者】 内藤 晴夫  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 004983  
【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【物件名】 図面 1

**【書類名】特許請求の範囲**

**【請求項 1】**

1) 酸に不安定な生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、2) 前記核を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を含有する溶出制御皮膜からなる溶出制御製剤

**【請求項 2】**

溶出制御皮膜が、さらに可塑剤を含有してなる請求項 1 記載の溶出制御製剤

**【請求項 3】**

核が、さらにアルカリ性添加剤を含有してなる請求項 1 又は 2 記載の溶出制御製剤

**【請求項 4】**

前記核と溶出制御皮膜との間に不活性の中間皮膜を有してなる請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項記載の溶出制御製剤

**【請求項 5】**

溶出制御製剤が、パルス溶出製剤である請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の溶出制御製剤

**【請求項 6】**

崩壊剤が、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロビルメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルメロースカルシウムから選ばれる少なくとも 1 種類以上である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の溶出制御製剤

**【請求項 7】**

水不溶性高分子が、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー RS (オイドラジット RS) 及びシェラックから選ばれる少なくとも 1 種類以上である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の溶出制御製剤

**【請求項 8】**

腸溶性高分子が、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネット、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー (オイドラジット L, オイドラジット S) 及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー (オイドラジット LD) から選ばれる少なくとも 1 種類以上である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の溶出制御製剤

**【請求項 9】**

脂溶性ワックス類がステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、カルナウバロウ及び硬化油から選ばれる少なくとも 1 種類以上である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の溶出制御製剤

**【請求項 10】**

可塑剤がクエン酸トリエチル、セチルアルコール及びグリセリン脂肪酸エステル及びプロピレングリコールから選ばれる少なくとも 1 種類以上である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の溶出制御製剤

**【請求項 11】**

水不溶性高分子がエチルセルロースであり、腸溶性高分子がメタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー (オイドラジット L, オイドラジット S) であり、脂溶性ワックス類がステアリン酸マグネシウムである請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の溶出制御製剤。

**【請求項 12】**

溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、40 ~ 90 重量% である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の溶出制御製剤

**【請求項 13】**

溶出制御皮膜中の脂溶性ワックス類の配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、10 ~ 60 重量% である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の溶出制御製剤

**【請求項 14】**

溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量が、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、20 ~ 80 重量% である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載

の溶出制御製剤

【請求項 15】

溶出制御皮膜中の可塑剤の配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、0.1～10重量%である請求項2～5のいずれか1項記載の溶出制御製剤

【請求項 16】

酸に不安定な生理活性物質が、ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩である請求項1～15のいずれか1項記載の溶出制御製剤

【請求項 17】

ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩が、ラベプラゾール、オメプラゾール、バントプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾール又はその生理学的に許容される塩である請求項16項記載の溶出制御製剤

【請求項 18】

ベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩が、ラベプラゾールナトリウムである請求項17項記載の溶出制御製剤

【請求項 19】

アルカリ性添加剤が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、水酸化マグネシウム及び水酸化カルシウムから選ばれる少なくとも1種類以上である請求項3～18のいずれか1項記載の溶出制御製剤

【請求項 20】

溶出制御製剤が、錠剤、顆粒剤又は細粒剤である請求項1～19のいずれか1項記載の溶出制御製剤

【請求項 21】

請求項1～20のいずれか1項記載の溶出制御製剤、及び、酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤の両者を充填してなるカプセル剤

【請求項 22】

請求項1～21のいずれか1項記載の溶出制御製剤、及び、酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤の両者を、同一の包装容器内に充填してなる製剤包装品。

【請求項 23】

請求項21記載のカプセル剤を、包装容器内に充填してなる製剤包装品。

【請求項 24】

包装が、分包包装又はプリスター包装である請求項22又は23記載の製剤包装品

【請求項 25】

1) 酸に不安定な生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、2) 前記核を被覆する皮膜を形成するように、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類の混合物を含む溶液を噴霧して溶出制御皮膜を形成する工程を含有してなる溶出制御製剤の製造方法

【請求項 26】

溶出制御皮膜が、さらに可塑剤を配合してなる請求項25記載の溶出制御製剤の製造方法

【請求項 27】

核が、さらにアルカリ性添加剤を配合してなる請求項25又は26記載の溶出制御製剤の製造方法

【請求項 28】

前記核と溶出制御皮膜との間に不活性の中間皮膜を形成する工程を含有してなる請求項25～27のいずれか1項記載の溶出制御製剤の製造方法

【請求項 29】

溶出制御製剤が、バルス溶出製剤である請求項25～28のいずれか1項記載の溶出制御製剤の製造方法

【請求項 30】

酸に不安定な生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を含有する溶出制御皮膜を被覆することにより、Lag Timeの変動の少

# ない溶出を制御する方法

【書類名】明細書

【発明の名称】安定化した塩基性薬物含有組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、1) 酸に不安定な生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、2) 前記核を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を含有する溶出制御皮膜からなる溶出制御製剤に関する。特に、パルス溶出製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、酸に不安定な生理活性物質の内服固体製剤化においては、通常、胃内での分解を抑制し、中性～アルカリ性pHである腸内で生理活性物質が溶出するように、腸溶性製剤とすることが多い。また、酸に不安定な生理活性物質の安定性を確保する為に、さらに、アルカリ性添加剤を適宜添加することも行われている。

酸に不安定な生理活性物質としては、例えは、プロトンポンプ阻害作用を有し胃酸分泌を強力に抑制するベンズイミダゾール系化合物がよく知られている。具体的には、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール又はバントプラゾール等では、必要に応じてアルカリ性添加剤を配合し、腸溶性製剤として用いられている。その作用はヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤と比較して、強力かつ持続的であり、通常1日1回投与である。

しかしながら、患者様の病状によっては、プロトンポンプ阻害作用を有するベンズイミダゾール系化合物に、さらなる長時間の徐放性を持たせ血中濃度を維持することにより、朝服用して夜間の胃酸分泌抑制等の治療効果にも優れる、夜間の治療効果をさらに上げた溶出制御製剤が望まれる場合もある。

患者様の症状に応じて選択可能な、薬効持続時間がより長い溶出制御製剤を製造する際には、ベンズイミダゾール系化合物を含有する核に腸溶性基剤のみでコーティングしても徐放性を得ることは困難であり、また水不溶性高分子のみでコーティングすると胃酸中でベンズイミダゾール系化合物が分解する可能性がある。国際公開W00074654号公報ではベンズイミダゾール系化合物を高級アルコールや脂肪酸エステル類とマトリックスを形成させて徐放化を図っているが、胃内で胃酸によるベンズイミダゾール系化合物の分解が懸念される。また国際公開W09932091号公報ではオメプラゾール含有製剤の腸溶性皮膜の内側に溶出制御膜を設けた徐放性製剤が開示されている。しかし、酸に不安定な生理活性物質は、酸性及び中性条件下では徐々に分解する為、消化管内で徐々に溶出した生理活性物質が分解しがちな徐放性製剤よりも、中性又は弱アルカリ性pHである小腸から大腸近辺で酸に不安定な生理活性物質をパルス的に放出できるパルス溶出製剤が望まれていた。

溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤においては、その溶出の確実性の確保が重要となる。内服後の溶出制御製剤は、錠剤、顆粒剤、細粒剤等の形状をある程度保持しながら、口腔、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、結腸を順に移動していく。この消化管内移動時間は、人による個体差、食事の種類や量による変動があり、0～2時間と言われているが、小腸ではバラツキは少なく通常3時間程度であることが知られている。しかしながら、消化管内のpHは、1～8程度まで変動し個人差も大きく制御が難しい為、溶出制御製剤においては、消化管内pHによる溶出の変動を小さくする製剤設計することが望ましいのである。即ち、消化管内のpHは、小腸上部では約6.8、大腸では約7.4と言われており、pHの変動により、製剤における製剤服用後からパルス溶出するまでの時間(lag time)が大きく変動すると、所望する時間にパルス溶出させることができない為、確実な治療効果を得ることが困難になる。また製造Lot内及びLot間によるlag timeの変動が生じにくい製剤が望ましい。

国際公開W003/043661号公報には、酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性高分子と水不溶性高分子を含有する皮膜を施した溶出制御製剤が開示されており、また、特開2001-55322号公開公報には、薬物及び水膨潤性物質を含有する芯物質を腸溶性ポリマー及び水不溶性ポリマーを含有する皮膜で被覆した溶出制御製剤が開示され

ている。しかしながら、生理活性物質の溶出のlag timeが変動する場合があり、上述の観点から、より一層lag timeの変動が少なく、溶出特性の確実性が高い製剤が求められている。

### 【0003】

【特許文献1】国際公開W00074654号公報

【特許文献2】国際公開W099/32091号公報

【特許文献3】国際公開W003/043661号公報

【特許文献4】特開2001-55322号公開公報

### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

### 【0004】

酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤において、lag timeの変動が少なく、溶出特性の確実性が高い製剤が求められている。即ち、同一試験液において、ロット内及びロット間の経時的溶出率及び溶出Lag Timeの変動が少なく、また、種々pHの試験液においても、pHの変化による溶出率及び溶出Lag Timeの変動が少ない溶出制御製剤が求められている。

#### 【課題を解決するための手段】

### 【0005】

以上のような状況に鑑み、本発明者らは、酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤において、lag timeの変動が少ない溶出制御製剤を探索すべく鋭意検討を行った。その結果、以下に示す構成により初期の目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

### 【0006】

本発明は、1) 酸に不安定な生理活性物質及び崩壊剤を含有する核と、2) 前記核を被覆する皮膜であって、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を含有する溶出制御皮膜からなる溶出制御製剤である。

本発明に係る「酸に不安定な生理活性物質」は、胃内の酸性pH及び／又は酸性pH水溶液中で化学的に不安定であり分解しやすい特性を有する生理活性物質を意味するものであり、特に限定されず、例えば、胃潰瘍治療薬、抗生物質、鎮痛剤、抗痴呆薬、抗血小板薬、抗うつ剤、脳循環代謝改善剤、抗アレルギー剤等である。よく知られている胃潰瘍治療薬として、プロトンポンプ阻害作用を有し胃酸分泌を強力に抑制するベンズイミダゾール系化合物又はその生理学的に許容される塩が挙げられ、具体的には、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、バントプラゾール又はそのアルカリ土類金属塩、アルカリ土類金属塩等を挙げることができる。アルカリ土類金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アルカリ土類金属塩としては、マグネシウム塩が好ましい。特に好ましくは、ラベプラゾールナトリウムである。

本発明に用いられるベンズイミダゾール系化合物は、公知の方法により製造することができる。例えば、特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開平1-6270号公報に開示された方法により製造することができる。

さらに、本発明に係る「酸に不安定な生理活性物質」の安定化剤として、核中にアルカリ性添加剤を少なくとも1種類以上含有させることができ望ましい。例えば、前記ベンズイミダゾール系化合物は、酸性状態で極めて不安定であり、含有製剤は加温加湿条件下では分解物の生成と製剤の着色変化が生じやすい特性を有している。また、ベンズイミダゾール系化合物は酸性領域pHでは不安定であるが、中性領域pHにおける安定性は薬物によって異なり、例えばpH7における半減期はオメプラゾールでは23時間、ランソプラゾールでは13時間、バントプラゾールでは39時間、ラベプラゾールでは30分である。そのため腸液が核中に浸透するとラベプラゾール等は分解する可能性がある。そこで、水酸化ナトリウム等のアルカリ性添加剤を核中に配合し、腸液が核中に浸透しても核内はアルカリ性に保たれることにより、酸に不安定な生理活性物質の安定性は確保できるようにしたものである。アルカリ性添加剤は、特に限定されないが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸

化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムが挙げられ、さらに好ましくは、水酸化ナトリウム及び／又は酸化マグネシウムが挙げられる。

ベンズイミダゾール系化合物とアルカリ性添加剤との配合比率は、ベンズイミダゾール系化合物一重量部に対して、通常、0.001～2重量部であり、好ましくは、0.005～1重量部であり、さらに好ましくは0.01～5重量部である。

#### 【0007】

本発明に係る「核」は、生理活性物質の単独、若しくは1種類以上の製剤添加剤を含有する芯物質を意味し、通常、錠剤、顆粒、細粒等の形状を有するものである。

本発明に係る核中に含まれる崩壊剤は、水を吸収して体積を膨張させる特性を有するものであれば特に限定されず、少なくとも1種類以上を含有していれば良く、例えば、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、クロスカルメロースナトリウム及び／又はカルメロースカルシウム等が挙げられ、特に好ましくは、クロスボビドン又は低置換度ヒドロキシプロビルセルロースである。特に、ベンズイミダゾール系化合物においては、クロスボビドンが、崩壊剤としての膨潤特性だけでなく、ベンズイミダゾール系化合物の分解による着色変化を抑制できるという顕著な安定化効果を有するため、より望ましい。崩壊剤の配合量は、通常、核重量の1～30%であり、好ましくは2～25%であり、特に好ましくは3～20%である。とりわけ、ベンズイミダゾール系化合物におけるクロスボビドンの配合量は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、0.1～1.0重量部が好ましく、より好ましくは0.2～8重量部であり、さらに好ましくは0.5～5重量部である。

核中には、さらに種々の製剤添加剤を含有させることができ、例えば、一般的に知られる賦形剤、結合剤、滑沢剤等を任意に使用することができる。

本発明に係る「核」は、通常用いられる方法により、製造することができる。例えば、ベンズイミダゾール系化合物に、安定化剤として水酸化ナトリウムやクロスボビドンを混合し、賦形剤や結合剤を加えて、転動造粒や押し出し造粒等の湿式造粒、又は乾式造粒を行う。さらに、必要に応じて、崩壊剤や滑沢剤を添加し、打錠して製造することができる。もちろん、これらの方法に限定される訳ではない。

#### 【0008】

本発明に係る核を被覆する皮膜は、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を含有する溶出制御皮膜である。

本発明では、酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御剤、とりわけパルス溶出剤において、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を含有する溶出制御皮膜を前記核に施すことにより、lag timeの変動が少なく、溶出特性の確実性が高い製剤が製造することができる。即ち、同一試験液において、ロット内及びロット間の経時的溶出率及び溶出lag Timeの変動が少なく、また、種々pHの試験液においても、pHの変化による溶出率及び溶出lag Timeの変動が少ない溶出制御剤を可能とするものである。

#### 【0009】

本発明に係る水不溶性高分子は、水にほとんど溶解しないが、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパンノール、アセトン等の有機溶媒に溶解又は均一に分散する特性を有するものであれば特に限定されない。好ましくは、エチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS(オイドラジットRS)及び／又はシェラック等が挙げられ、特に好ましくは、エチルセルロースである。本発明においてはこれらを単独又は2種以上組み合わせて用いることができる。

本発明に係る腸溶性高分子は、特に限定されないが、好ましくは、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースアセテートサクシネット、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー(オイドラジットL、オイドラジットS)及びメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー(オイドラジットLD)から選ばれる少

なくとも1種類以上であり、特に好ましくは、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー（オイドラジットL、オイドラジットS）及び／又はメタクリル酸・アクリル酸エチルコポリマー（オイドラジットLD）であり、さらに好ましくは、メタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー（オイドラジットL）である。

本発明に係る脂溶性ワックス類とは、展延性を有し滑沢効果も有する脂溶性添加剤であり、1) 炭素数10以上の高級脂肪酸又はそのアルカリ土類金属塩若しくはそのエステル、及び、2) ロウ等が挙げられるが、特に限定されない。例えば、炭素数10以上の高級脂肪酸又はそのアルカリ土類金属塩若しくはそのエステル、及び、2) ロウとは、特に限定されないが、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、カルナウバロウ、グリセリルジベヘン酸、HLB値が5以下であるショ糖脂肪酸エステル類やグリセリン脂肪酸エステル、サラシミツロウ、硬化油、マイクロクリスタリンワックスなどのワックス類であり、好ましくは、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、カルナウバロウ、グリセリルジベヘン酸及び硬化油から選ばれる少なくとも1種類以上であり、特に好ましくは、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウムである。

#### 【0010】

溶出制御皮膜による溶出開始Lag Timeは、溶出制御皮膜の処方（水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類子配合比率）及び皮膜厚さにより制御できる。

溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量を多くすると、溶出開始Lag Timeは長くなり、また、脂溶性ワックス類の配合量を多くすると溶出開始Lag Timeは短く設定することができる。また、皮膜厚さを厚くすることにより、溶出Lag Timeは長くなる。

#### 【0011】

溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、通常20～95重量%であり、好ましくは50～90重量%であり、さらに好ましくは65～85重量%である。

また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜の重量に対して、通常30～85重量%であり、好ましくは40～75重量%であり、さらに好ましくは50～65重量%である。

溶出制御皮膜中の脂溶性ワックス類の配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜の重量に対して、通常5～65重量%であり、好ましくは8～50重量%であり、さらに好ましくは10～35重量%であり、特に好ましくは、20～35重量%である。

#### 【0012】

本発明における溶出制御皮膜は、水不溶性高分子がエチルセルロースであり、腸溶性高分子がメタクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー（オイドラジットL、オイドラジットS）であり、脂溶性ワックス類がステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウムである組合せが最も望ましい。

#### 【0013】

さらに、本発明に係る溶出制御皮膜は、可塑剤を含有させてもよい。可塑剤は、特に限定されないが、例えば、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール等を挙げることができ、これらを1種類以上組み合わせて使用してもよい。好ましくは、セチルアルコールである。溶出制御皮膜中の可塑剤の配合量は、特に限定されないが、溶出制御皮膜の重量に対して、通常0.5～20重量%であり、好ましくは1～15重量%であり、さらに好ましくは1.5～10重量%である。

#### 【0014】

本発明による核を、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を含有する溶出制御皮膜で被覆するには、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を溶媒に溶解又は懸濁させ、流動層コーティング、転動コーティング等により行うことができる。核又は不活性な中間皮膜で被覆した核を、流動若しくは転動させた層内で、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を溶媒に溶解又は懸濁させた液を噴霧し、溶媒を乾燥させて、核又は不活性な中間皮膜で被覆した核の外側に溶出制御皮膜を形成させる

ものである。

本発明に係る水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を含有するコーティング溶液の溶媒は、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を溶解又は均一に分散する特性を有するものであれば特に限定されない。例えば、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン等を挙げることができ、好ましくは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールであり、特に好ましくは、エタノール又はイソプロパノールである。これらの溶媒を1種類以上使用し、適宜混合して使用してもよい。

#### 【0015】

溶出制御皮膜の構成成分である腸溶性高分子は、酸性を呈する為、酸に不安定な生理活性物質であるベンズイミダゾール系化合物との直接接触は好ましくない。このため、ベンズイミダゾール系化合物を含有する核と、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を含有する溶出制御皮膜との間に、ベンズイミダゾール系化合物の安定性に悪影響を及ぼさない不活性な中間皮膜を施すことが、本発明に係る溶出制御製剤においては、好ましい。不活性な中間皮膜は、特に限定されないが、通常、水溶性高分子、水不溶性高分子及び／又は水分散性高分子を含有する皮膜である。例えば、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、エチルセルロース、乳糖、マンニトール、結晶セルロース等が挙げられる。尚、特開平1-29062号公報に開示されているように、水不溶性高分子中に水不溶性の微粒子を分散させた中間皮膜を施してもよい。

#### 【0016】

本発明に係る溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤は、耐酸性と所望の(lag time)時間後の確実なパルス溶出特性の両機能を有する画期的な製剤である。

水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を配合して、酸に不安定な生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に被覆した溶出制御皮膜は、酸性条件下では腸溶性高分子が溶解しないために、核中の生理活性物質の溶出は生じない。中性領域のpH条件下では腸溶性高分子が溶解するために溶出制御皮膜に細孔が生じて溶出液が核中に浸透し、核中に含有される崩壊剤が膨潤して溶出制御皮膜に亀裂を生じさせ、生理活性物質がパルス的に溶出されるのである。この際に、溶出制御膜中で水不溶性高分子及び腸溶性高分子と共に存している脂溶性ワックス類が、溶出制御皮膜の強度や脆弱性を調節する作用を持ち、本発明に係る製剤の溶液浸漬後あるいは内服後の所望の時間に生理活性物質をパルス溶出させる際のlag timeを調節する働きを有する。したがって、本発明に係る溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤において、設定したlag time後に、lag timeの変動が少なく溶出し、ロット内及びロット間の経時的溶出率の変動が小さく、確実性が高い溶出の達成を可能とするものである。これは、本発明に係る発明の特徴である。

#### 【0017】

本発明に係る脂溶性ワックス類を含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤の溶出開始lag timeは、同一条件下ではらつきが小さく、且つ、溶出液のpHの影響を受けにくいという極めて優れた特性を有する。

また、一旦、溶出すれば短時間で生理活性物質の大部分を溶出するものである。所望の(lag time)時間後、通常4時間以内に、好ましくは3時間以内に、さらに好ましくは2時間以内に、酸に不安定な生理活性物質の70%以上を溶出する特性を有している。

したがって、本発明に係る脂溶性ワックス類を含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤は、腸内でのpHが変動したとしても、溶出開始Lag Timeのはらつき及び経時的な溶出率のはらつきが極めて小さいという特性を持つ。

#### 【0018】

本発明に係る溶出制御製剤の剤型は、例えば、錠剤、顆粒剤又は細粒剤等が挙げられるが、固体剤であれば特に限定されない。

#### 【0019】

酸に不安定な生理活性物質の内服固体剤においては、本発明に係る溶出制御製剤を、当

該酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤と共に、カプセルに充填し、カプセル剤とすることができる。これにより、内服した患者様に、薬効において、腸溶性製剤による速効性と溶出制御製剤による持続性の両者を提供することを可能とするものである。特に、溶出制御製剤が、パルス溶出製剤であることが好ましい。即ち、腸溶性製剤による速効性とパルス溶出製剤による一定のLag time後の溶出性を合わせ持つ製剤を提供できる。

カプセルは、硬カプセルでも軟カプセルでもよく、又、カプセル材質も特に限定されないが、例えば、ゼラチン、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ブルラン等が挙げられる。

カプセル内には、1個又は複数個の前記溶出制御製剤と1個又は複数個の腸溶性製剤を充填してもよい。例えは、硬カプセルに複数個の径を小さくした腸溶性製剤のミニ錠剤と複数個の径を小さくした溶出制御製剤のミニ錠剤を充填してもよく、あるいは、前記溶出制御製剤と腸溶性製剤の顆粒剤又は細粒剤を充填してもよく、あるいは、錠剤の溶出制御製剤と顆粒剤又は細粒剤の腸溶性製剤、あるいは、顆粒剤又は細粒剤の溶出制御製剤と錠剤の腸溶性製剤をカプセル内に充填してもよい。

#### 【0020】

また、本発明に係る溶出制御製剤を、当該酸に不安定な生理活性物質を含有する核に腸溶性皮膜を被覆してなる腸溶性製剤と共に、同一の包装容器内に充填した製剤包装品としてもよい。包装容器は、例えは、分包包装又はプリスター包装が挙げられるが、特に限定されない。

これにより、内服した患者様に、薬効において、腸溶性製剤による速効性と溶出制御製剤による持続性の両者を提供することを可能とするものである。特に、溶出制御製剤が、パルス溶出製剤であることが好ましい。即ち、腸溶性製剤による速効性とパルス溶出製剤による一定のLag time後の溶出性を合わせ持つ製剤を提供できる。尚、前述した溶出制御製剤と腸溶性製剤を共に充填したカプセル剤を、前記の包装容器内に充填して製剤包装品としてもよい。

#### 【0021】

また、本発明は、1) 酸に不安定な生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、2) 前記核を被覆する皮膜を形成するように、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類の混合物を含む溶液を噴霧して溶出制御皮膜を形成する工程を含有してなる溶出制御製剤の製造方法である。前記核には、さらにアルカリ性添加剤を配合してもよい。また、溶出制御皮膜中に、さらに可塑剤を配合してもよい。尚、酸に不安定な生理活性物質と溶出制御皮膜中の腸溶性高分子の直接接触を避ける為に、前記核と溶出制御皮膜との間に不活性の中間皮膜を形成する工程を入れることが望ましい。本発明においては、溶出制御製剤が、パルス溶出製剤であるものが望ましい。

#### 【0022】

さらに、本発明は、酸に不安定な生理活性物質及び崩壊剤を含有する核に、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類を含有する溶出制御皮膜を被覆することにより、Lag Timeの変動の少ない溶出を制御する方法である。とりわけ、パルス溶出製剤のLag Timeの変動の少ない溶出を制御する方法である。

#### 【0023】

本発明に係る溶出制御製剤は、例えは、以下の方法により、製造することができる。

(ラベルラゾールナトリウム5mg錠)

ラベルラゾールナトリウム1.0kgにマンニトール6.72kg、クロスボビドン2.4kg、ヒドロキシプロビルセルロース0.5kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.1kgを溶解したエタノール4kgを加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒後にクロスボビドン0.3kgとフマル酸ステアリルナトリウム0.18kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベルラゾールナトリウム5mgを含有する56mg重量の錠剤(素錠)を調製する。次に、流動層コーティング装置内で、素錠を流動させ、エチルセルロース318g、ヒドロキシプロビルセルロース540gをエタノール16.0kg中に溶解させ

ステアリン酸マグネシウム 252 g を均一に分散させた中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜 4 mg/錠を施し、1錠当たりラベルラゾールナトリウム 5 mg を含有する 60 mg 重量の中間皮膜被覆錠剤を調製する。また、別に、オイドラギット L100 120 g、エチルセルロース 480 g、セチルアルコール 36 g をエタノール 14.26 kg 中に溶解し、ステアリン酸マグネシウム 360 g、タルク 90 g、酸化チタン 54 g を配合して均一に分散させたエタノール溶液を調製し、これを流動層内で流動させた中間皮膜被覆錠剤に噴霧して、10 mg のパルス溶出制御皮膜を施し、1錠 70 mg 中に、ラベルラゾールナトリウム 5 mg を含有する溶出制御製剤を製造することができる。

また、溶出制御製剤を製造する場合には、素錠を、例えば、以下の処方及び製法により製造することもできる。例えは、ラベプラゾールナトリウム 1.0 kg にマンニトール 3.0 kg、酸化マグネシウム 5.0 kg、ヒドロキシプロビルセルロース 0.6 kg、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース 0.9 kg を加えて混合し、エタノール 3.4 L を加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5 mm のスクリーンで整粒後に低置換度ヒドロキシプロビルセルロース 0.58 kg とステアリン酸マグネシウム 0.12 kg を添加して混合し、打錠機で成錠して、1 錠当たりラベルラゾールナトリウム 5 mg を含有する 56 mg 重量の錠剤（素錠）を調製する。

#### （ラベルラゾールナトリウム 10 mg 錠）

ラベプラゾールナトリウム 2.2 kg にマンニトール 5.192 kg、クロスボビドン 3.96 kg、ヒドロキシプロビルセルロース 0.33 kg を加えて混合し、水酸化ナトリウム 0.11 kg を溶解したエタノール 4.4 kg を加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5 mm のスクリーンで整粒後にクロスボビドン 0.33 kg とフマル酸ステアリルナトリウム 0.198 kg を添加して混合し、打錠機で成錠して、1 錠当たりラベルラゾールナトリウム 10 mg を含有する 56 mg 重量の錠剤（素錠）を調製する。次に、流動層コーティング装置内で、素錠を流動させ、エチルセルロース 191 g、ヒドロキシプロビルセルロース 324 g をエタノール 9.58 kg 中に溶解させステアリン酸マグネシウム 151 g を均一に分散させた中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜 3.7 mg/錠を施し、1 錠当たりラベルラゾールナトリウム 10 mg を含有する 59.7 mg 重量の中間皮膜被覆錠剤を調製する。また、別に、オイドラギット L100 134 g、エチルセルロース 536 g、セチルアルコール 40 g をエタノール 13.11 kg 中に溶解し、ステアリン酸マグネシウム 268 g、タルク 101 g、酸化チタン 60 g を配合して均一に分散させたエタノール溶液を調製し、これを流動層内で流動させた中間皮膜被覆錠剤に噴霧して、10 mg のパルス溶出制御皮膜を施し、1 錠 69.7 mg 中に、ラベルラゾールナトリウム 10 mg を含有する溶出制御製剤を製造することができる。

#### 【発明の効果】

##### 【0024】

本発明によると、酸に不安定な生理活性物質を含有する溶出制御製剤、とりわけパルス溶出製剤において、溶出 Lag Time 及び経時的溶出率の変動が少なく、溶出特性の確実性が高い製剤の製剤化が可能である。その効果例を以下に示す。

##### 【0025】

#### 実験例

##### 1. 溶出制御皮膜中への脂溶性ワックス類の配合による、製剤の経時的溶出率の変動及び溶出 Lag Time の変動を小さくし溶出精度を高める効果

酸に不安定な生理活性物質として、ラベプラゾールナトリウムを用い、下記に示す実施例 1～実施例 8 に従い、種々の組成及び皮膜量の溶出制御皮膜を有する溶出制御製剤を調製し、その溶出試験を行った。溶出制御皮膜の組成は、水不溶性高分子、腸溶性高分子及び脂溶性ワックス類の配合量を変化させ、皮膜量は、コーティング量により調整した。

実施例 1～3 の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中のオイドラギット L100（腸溶性高分子）、エチルセルロース（水不溶性高分子）、ステアリン酸マグネシウム（脂溶性ワックス類）及びセタノールの配合比率が、10.5 重量% : 42.1 重量% : 31.6 重量%（溶

出制御皮膜中の脂溶性ワックス類の配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、31.6重量%であり、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、80重量%）：3.2重量%であり、1錠（ラベプラゾールナトリウム5mg含有）あたりの皮膜量を10mg、15mg、20mgと変化させたものである。また、実施例4～6の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中のオイドラギットL100（腸溶性高分子）、エチルセルロース（水不溶性高分子）及びステアリン酸マグネシウム（脂溶性ワックス類）の配合比率が、15重量%：40重量%：30重量%（溶出制御皮膜中の脂溶性ワックス類の配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、30重量%であり、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、72.7重量%）であり、1錠（ラベプラゾールナトリウム5mg含有）あたりの皮膜量を10mg、15mg、20.5mgと変化させたものである。

実施例7の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中のオイドラギットL100（腸溶性高分子）、エチルセルロース（水不溶性高分子）及びステアリン酸マグネシウム（脂溶性ワックス類）の配合比率が、11.8重量%：47.1重量%：23.5重量%（溶出制御皮膜中の脂溶性ワックス類の配合量が、溶出制御皮膜の重量に対して、23.5重量%であり、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、80重量%）であり、1錠（ラベプラゾールナトリウム10mg含有）あたりの皮膜量を8mgとしたものである。

尚、対照実験として、脂溶性ワックス類を配合していない皮膜（水不溶性高分子及び腸溶性高分子は配合）を被覆した製剤について、下記に示す対照例1～3に従い、種々の組成及び皮膜量の皮膜を有する製剤を調製し、同様の評価を行った。

対照例1～2の製剤は、皮膜中のオイドラギットL100（腸溶性高分子）とエチルセルロース（水不溶性高分子）の配合比率が、40重量%：40重量%（溶出制御皮膜中に脂溶性ワックス類を含有せず、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、50重量%）であり、1錠あたりの皮膜量を5mg及び10mgとしたものである。また、対照例3の製剤は、皮膜中のオイドラギットL100（腸溶性高分子）とエチルセルロース（水不溶性高分子）の配合比率が、15.4重量%：61.5重量%（溶出制御皮膜中に脂溶性ワックス類を含有せず、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、80重量%）であり、1錠あたり皮膜量を5mg施したものである。

#### （溶出試験（1））

以下の方法により、例数（n）=2で行った。

溶出制御製剤1錠を0.1N塩酸溶液750mLに投入し、パドル法（50rpm）で2時間の攪拌を行った。その後、直ちに0.2Mリン酸3ナトリウム溶液を250mL添加して溶液をpH6.8に調整して溶出試験を継続して実施した。サンプリングはフローセルで行い、紫外吸光光度計で吸光度測定（波長：290nm）を行い、ラベプラゾールナトリウムの経時的な溶出率の変化を測定した。溶出試験の結果を図1～図3に、溶出制御皮膜量と溶出開始時間のLag Timeとの相関関係を図4に示した。

#### 【0026】

図1及び図2に示すように、同一条件下での同一pH試験液を用いた溶出試験において、脂溶性ワックス類を配合した溶出制御皮膜を被覆したいずれの溶出制御製剤においても、例数（n）=2の溶出試験において、パルス溶出開始時間のLag Timeの変動がほとんどなく、また、経時的溶出率の変動も小さく再現性に優れていた。尚、実施例1～3の溶出制御製剤は、実施例4～6の溶出制御製剤と比較して、（溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対する、水不溶性高分子の配合量が大きく、腸溶性高分子の配合量が小さい）ことから、同一皮膜量においては、実施例1～3の溶出制御製剤は、実施例4～6の溶出制御製剤と比較して、パルス溶出開始のLag Timeは遅くなった。

実施例7の溶出制御製剤は、実施例1と比較して脂溶性ワックス類の配合量が少ない（実施例7：23.5%、実施例1：31.6%）ため、Lag timeが遅くなる傾向を示したが、パルス溶出性を良好であった。

また、図5に示すように、脂溶性ワックス類を配合した溶出制御皮膜の皮膜量と溶出開始時間のLag Timeとの間には、良好な比例関係が認められた。これにより、所望する溶出開始時間のLag Timeを有する精度の高い溶出制御製剤を製造することが可能である。

一方、図4に示すように、脂溶性ワックス類を配合していない皮膜を被覆した対照例1～3では、溶出開始Lag Timeのはらつきが非常に大きく、また、わずかな処方の違いにより、溶出Lag Timeの大きな変化が認められた。

即ち、対照例1の製剤（皮膜量5mg）では、図4に示すようにパルス溶出は認められたが、n=2における溶出Lag Timeのはらつきが非常に大きく（各々の溶出Lag Timeは、2.5時間と5.5時間）、また、対照例2の製剤（皮膜量10mg）では、溶出試験開始15時間までは全くラベプラゾールナトリウムの溶出は認められなかった。さらに溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対する水不溶性高分子の配合量が実施例1～3と同一（80重量%）である対照例3の製剤（皮膜量5mg）においても、溶出試験開始15時間までは全くラベプラゾールナトリウムの溶出は認められなかった。脂溶性ワックス類を含有しない皮膜を施した製剤においては、生理的条件下（pH7.4以下）では、溶出Lag Timeのはらつきが非常に大きく、且つ、わずかな処方の違いにより、溶出Lag Timeが大きく変化したのである。

#### 【0027】

本発明に係る酸に不安定な生理活性物質の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中への脂溶性ワックス類の配合により、溶出開始Lag Timeの変動が小さく、また、経時的溶出率の変動も小さく、再現性等溶出精度に優れた確実な溶出特性を有することは、明らかである。本発明により、所望する溶出開始時間のLag Timeを有する精度の高い溶出制御製剤を製造することが可能である。

#### 【0028】

##### 実験例

###### 2. 溶出制御皮膜中への脂溶性ワックス類の配合により、溶出液pHの変化による溶出Lag Timeの変動を小さくし溶出精度を高める効果

酸に不安定な生理活性物質として、ラベプラゾールナトリウムを用い、下記に示す実施例1～実施例3について、pH6.8及びpH8で溶出試験を行った。

尚、対照実験として、脂溶性ワックス類を配合していない皮膜（水不溶性高分子及び腸溶性高分子は配合）を被覆した製剤について、下記に示す対照例4～7に従い、種々の組成及び皮膜量の皮膜を有する製剤を調製し、同様の評価を行った。

対照例4～7の製剤は、皮膜中のオイドラギットL100（腸溶性高分子）とエチルセルロース（水不溶性高分子）の配合比率が、42.1重量%：42.1重量%（溶出制御皮膜中に脂溶性ワックス類を含有せず、また、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子の配合量は、溶出制御皮膜中の水不溶性高分子と腸溶性高分子の合計配合量に対して、50重量%）であり、1錠あたりの皮膜量を15mg、20mg、25mg、30mgと変化させたものである。

pH6.8での溶出試験は、前記溶出試験（1）の方法を用いて行った。

また、pH8での溶出試験は、以下の方法（溶出試験（2））を用いて行った。

尚、いずれも、例数（n）=2で行った。

###### （pH8での溶出試験（2））

溶出制御製剤1錠を0.1N塩酸溶液700mLに投入し、バドル法（50rpm）で2時間の攪拌を行った。その後、直ちに0.57mol/L 2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3プロパンジオール溶液を300mL添加して溶液をpH8に調整して溶出試験を継続して実施した。サンプリング液は、HPLCでラベプラゾールナトリウムの経時的な溶出率を測定した。

## HPLC条件

移動相：メタノール／50mmol/Lリン酸塩緩衝液(pH7.0)混液(60:40, V/V)

カラム：ODSカラム(YMC、4.6mm径×150mm)

検出：290nm

pH6.8溶出試験液を用いた場合の溶出開始Lag Timeと及びpH8溶出試験液を用いた場合の溶出開始Lag Time(n=2の平均値)を表1に示した。

### 【0029】

【表1】

pH6.8及びpH8の溶出試験液を用いた場合の溶出開始Lag Time(時間)

	実施例1	実施例2	実施例3	対照例4	対照例5	対照例6	対照例7
試験液 pH 6.8	5.8	10.6	15.3	5.1	10.1	14.8	17.1
試験液 pH 8	4.0	8.5	12.5	1.0	1.0	2.0	2.9

### 【0030】

表1に示すように、実施例1～実施例3のパルス溶出制御製剤では、pH6.8溶出試験液及びpH8溶出試験液における溶出開始Lag Timeに大きな差異は認められなかった。一方、対照例4～対照例7の製剤では、pH6.8溶出試験液及びpH8溶出試験液における溶出開始Lag Timeは大きく異なり、わずかなpHの変動が、溶出開始Lag Timeの大きな変動になった。

### 【0031】

本発明に係る酸に不安定な生理活性物質の溶出制御製剤は、溶出制御皮膜中の脂溶性ワックス類の配合により、溶出液pHの変化による溶出開始Lag Timeの変動が小さく、再現性等溶出精度の高い確実な溶出特性を有することは、明らかである。

### 【発明を実施するための最良の形態】

### 【0032】

### 【実施例】

### 【0033】

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

### 【0034】

#### 実施例1

以下の処方で素錠を製造し、中間皮膜を被覆した後に、溶出制御皮膜を被覆した。

ラベプラゾールナトリウム1.0kgにマンニトール6.72kg、クロスボビドン2.4kg、ヒドロキシプロビルセルロース0.5kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.1kgを溶解したエタノール4kgを加えて造粒した。造粒した顆粒は50°Cで20時間乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒した後にクロスボビドン0.3kgとフマル酸ステアリルナトリウム0.18kg添加して混合し、ロータリー式打錠機で成錠して、1錠当たりの重量が56mgの錠剤(素錠)を得た。次に、錠剤3kgをコーティングパンに入れ、以下の処方で中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜3.7mg/錠を施した。尚、中間皮膜溶液は、エチルセルロース318g、ヒドロキシプロビルセルロース540gをエタノール16.0kg中に溶解させステアリン酸マグネシウム252gをポリトロンを用いて均一に分散させて調製した。次にパンコーティング機で中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに以下の処方で10mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠69.7mg中に、ラベルラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。尚、パルス溶出制御皮膜は、オイドラギットL100 120g、エチルセルロース480g、セチルアルコール36gをエタノール14.26kg中に溶解し、ステアリン酸マグ

ネシウム 360 g、タルク 90 g、酸化チタン 54 g を配合してポリトロンを用いて均一に分散させたエタノール溶液を中間皮膜被覆錠剤に噴霧することにより形成した。

【0035】

【表2】

素錠	mg/Tablet	%W/W
ラベルラゾールナトリウム		
D-マンニトール	5.0	8.9
クロスボビドン	33.6	60.0
水酸化ナトリウム	13.5	24.1
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5	0.9
アマル酸ステアリルナトリウム	2.5	4.5
アマル酸ステアリルナトリウム	0.9	1.6
小計	56.0	100.0

中間皮膜	mg/Tablet	%W/W
エチルセルロース	1.06	28.6
ヒドロキシプロピルセルロース	1.8	48.6
ステアリン酸マグネシウム	0.84	22.7
小計	3.7	100.0

ハルス溶出制御皮膜	mg/Tablet	%W/W
オイド・ラギット L100	1.05	10.5
エチルセルロース	4.21	42.1
タルク	0.79	7.9
酸化チタン	0.47	4.7
セチルアルコール	0.32	3.2
ステアリン酸マグネシウム	3.16	31.6
小計	10.0	100.0

【0036】

実施例2

実施例1と同様に、製造した中間皮膜被覆錠剤 1錠 59.7 mg に、パンコーティング機

で以下の処方で15mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠74.7mg中に、ラベルラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

【0037】

【表3】

パルス溶出制御皮膜	mg/Tablet	%W/W
オド'ラギットL100	1.58	10.5
エチルセルロース	6.32	42.1
タルク	1.18	7.9
酸化チタン	0.71	4.7
セチルアルコール	0.47	3.2
ステアリン酸マグネシウム	4.74	31.6
小計	15.0	100.0

【0038】

実施例3

実施例1と同様に、製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方で20mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠79.7mg中に、ラベルラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

【0039】

【表4】

パルス溶出制御皮膜	mg/Tablet	%W/W
オド'ラギットL100	2.1	10.5
エチルセルロース	8.42	42.1
タルク	1.58	7.9
酸化チタン	0.94	4.7
セチルアルコール	0.64	3.2
ステアリン酸マグネシウム	6.32	31.6
小計	20.0	100.0

【0040】

実施例4

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに、パンコーティング機で以下の処方で10mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠69.7mg中に、ラベルラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

尚、パルス溶出制御皮膜は、オイドラギットL100 180 g、エチルセルロース480 g、セチルアルコール36 gをエタノール1500 g中に溶解し、ステアリン酸マグネシウム360 g、タルク90 g、酸化チタン54 gを配合してポリトロンを用いて均一に分散させたエタノール溶液を中間皮膜被覆錠剤に噴霧することにより形成した。

#### 【0041】

【表5】

パルスコート皮膜	mg/Tablet	%W/W
オイドラギットL100	1.50	15
エチルセルロース	4.00	40
タルク	0.75	7.5
酸化チタン	0.45	4.5
セチルアルコール	0.30	3
ステアリン酸マグネシウム	3.00	30
小計	10.0	100.0

#### 【0042】

##### 実施例5

実施例4と同様の方法により、中間皮膜被覆錠剤1錠59.7 mgに、バンコーティング機で以下の処方で15 mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠74.7 mg中に、ラベルラゾールナトリウム5 mgを含有する溶出制御製剤を得た。

#### 【0043】

【表6】

パルスコート皮膜	mg/Tablet	%W/W
オイドラギットL100	2.25	15
エチルセルロース	6.00	40
タルク	1.13	7.5
酸化チタン	0.68	4.5
セチルアルコール	0.45	3
ステアリン酸マグネシウム	4.50	30
小計	15.0	100.0

#### 【0044】

##### 実施例6

実施例4と同様の方法により、中間皮膜被覆錠剤1錠59.7 mgに、バンコーティング

機で以下の処方で20.5mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠80.2mg中に、ラベルラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

【0045】

【表7】

パルスコート皮膜	mg/Tablet	%W/W
オイドラギットL100	3.08	15
エチルセルロース	8.20	40
タルク	1.54	7.5
酸化チタン	0.92	4.5
セチルアルコール	0.62	3
ステアリン酸マグネシウム	6.15	30
小計	20.5	100.0

【0046】

実施例7

以下の処方で素錠を製造し、中間皮膜を被覆した後に、溶出制御皮膜を被覆した。ラペプラゾールナトリウム2.2kgにマンニトール5.192kg、クロスボビドン3.96kg、ヒドロキシプロビルセルロース0.33kgを加えて混合し、水酸化ナトリウム0.11kgを溶解したエタノール4.4kgを加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒後にクロスボビドン0.33kgとフマル酸ステアリルナトリウム0.198kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベルラゾールナトリウム10mgを含有する56mg重量の錠剤（素錠）を得た。次に、錠剤3kgをコーティングパンに入れ、以下の処方で中間皮膜溶液を噴霧して、中間皮膜3.7mg/錠を施した。尚、中間皮膜溶液は、エチルセルロース191g、ヒドロキシプロビルセルロース324gをエタノール9.58kg中に溶解させステアリン酸マグネシウム151gをポリトロンで均一に分散させて調製した。次にパンコーティング機で中間皮膜被覆錠剤1錠59.7mgに以下の処方で10mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠69.7mg中に、ラベルラゾールナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を得た。尚、パルス溶出制御皮膜は、オイドラギットL100 134g、エチルセルロース536g、セチルアルコール40gをエタノール13.11kg中に溶解し、ステアリン酸マグネシウム268g、タルク101g、酸化チタン60gを配合してポリトロンを用いて均一に分散させたエタノール溶液を中間皮膜被覆錠剤に噴霧することにより形成した。

【0047】

【表8】

素錠	mg/Tablet	%W/W
ラベルラゾールナトリウム	10.0	17.9
D-マンニトール	23.6	42.1
クロスボビドン	18.0	32.1
水酸化ナトリウム	0.5	0.9
ヒドロキシプロピルセルロース	1.5	2.7
フル酸ステアリルナトリウム	0.9	1.6
小計	56.0	100.0

中間皮膜	mg/Tablet	%W/W
エチルセルロース	1.06	28.6
ヒドロキシプロピルセルロース	1.8	48.6
ステアリン酸マグネシウム	0.84	22.7
小計	3.7	100.0

バルス溶出制御皮膜	mg/Tablet	%W/W
オドライギットL100	0.94	11.8
エチルセルロース	3.76	47.1
タルク	0.71	8.8
酸化チタン	0.42	5.3
セチルアルコール	0.28	3.5
ステアリン酸マグネシウム	1.88	23.5
小計	8.0	100.0

## 【0048】

## 実施例8

上記の実施例7と同様の方法により、中間皮膜被覆錠剤1錠5.9.7mgにパンコーティング機で以下の処方で8mgのバルス溶出制御皮膜を施し、1錠7.2.7mg中に、ラベルラゾールナトリウム10mgを含有する溶出制御製剤を得た。尚、前記の溶出試験(1)の方法による当該溶出制御製剤の溶出試験結果を図3に示した。

【0049】

【表9】

パルス溶出制御皮膜	mg/Tablet	%W/W
オイトラキットL100	0.86	10.7
エチルセルロース	3.42	42.8
タルク	0.64	8.0
酸化チタン	0.39	4.8
セチルアルコール	0.13	1.6
ステアリン酸マグネシウム	2.57	32.1
小計	8.0	100.0

【0050】

## 実施例9

以下の処方で素錠を製造し、中間皮膜を被覆した後に、溶出制御皮膜を被覆した。

ラベラゾールナトリウム1.0kgにマンニトール3.0kg、酸化マグネシウム5.0kg、ヒドロキシプロビルセルロース0.6kg、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース0.9kgを加えて混合し、エタノール3.4Lを加えて造粒する。造粒顆粒を棚式乾燥機で乾燥させ、1.5mmのスクリーンで整粒後に低置換度ヒドロキシプロビルセルロース0.58kgとステアリン酸マグネシウム0.12kgを添加して混合し、打錠機で成錠して、1錠当たりラベルラゾールナトリウム5mgを含有する56mg重量の錠剤（素錠）を得た。中間皮膜被覆錠剤は実施例1と同様に製造して1錠59.7mgの製剤を得た。バンコーティング機で以下の処方で6mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠65.7mg中に、ラベルラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。

尚、前記の溶出試験(1)の方法による当該溶出制御製剤の溶出試験結果を図3に示した。

【0051】

【表10】

素錠	mg/Tablet	%W/W
ラベルラゾールナトリウム	5.0	8.9
D-マンニトール	15.0	26.8
酸化マグネシウム	25.0	44.6
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	7.4	13.2
ヒドロキシプロピルセルロース	3.0	5.4
ステアリン酸マグネシウム	0.6	1.1
小計	56.0	100.0

中間皮膜	mg/Tablet	%W/W
エチルセルロース	1.06	28.6
ヒドロキシプロピルセルロース	1.8	48.6
ステアリン酸マグネシウム	0.84	22.7
小計	3.7	100.0

パルス溶出制御皮膜	mg/Tablet	%W/W
オイトラギットL100	0.77	12.9
エチルセルロース	3.09	51.5
タルク	0.59	9.9
酸化チタン	0.36	5.9
セチルアルコール	0.59	9.9
ステアリン酸マグネシウム	0.59	9.9
小計	6.0	100.0

## 【0052】

## 実施例10

実施例1と同様に、製造した中間皮膜被覆錠剤1錠5.9.7mgに、バンコーティング機で以下の処方で15mgのパルス溶出制御皮膜を施し、1錠7.4.7mg中に、ラベルラゾールナトリウム5mgを含有する溶出制御製剤を得た。尚、前記の溶出試験(1)の方法による当該溶出制御製剤の溶出試験結果を図3に示した。

## 【0053】

【表 1 1】

ハルス溶出制御皮膜	mg/Tablet	%W/W
オイトラギットL100	1.67	11.1
エチルセルロース	6.97	46.5
酸化チタン	0.76	5.1
セチルアルコール	0.45	3.0
ステアリン酸マグネシウム	5.15	34.3
小計	15	100.0

## 【0054】

上記実施例に係る溶出制御製剤の顕著な優れた効果を示す為に、以下に対照例を挙げる。

## 対照例1

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠5.9.7mgに、パンコーティング機で以下の処方（ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方）で5mgの皮膜を施し、1錠6.4.7mg中にラベルラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

## 【0055】

## 【表 1 2】

ハルスコート皮膜	mg/Tablet	%W/W
オイトラギットL100	2.00	40
エチルセルロース	2.00	40
タルク	0.38	7.5
酸化チタン	0.23	4.5
セチルアルコール	0.40	8
小計	5.0	100.0

## 【0056】

## 対照例2

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠5.9.7mgに、パンコーティング機で以下の処方（ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方）で10mgの皮膜を施し、1錠6.9.7mg中にラベルラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

## 【0057】

【表13】

ハルスコート皮膜	mg/Tablet	%W/W
オド'ラギットL100	4.0	40
エチルセルロース	4.0	40
タルク	0.76	7.5
酸化チタン	0.46	4.5
セチルアルコール	0.8	8
小計	10.0	100.0

## 【0058】

対照例3

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠5.9.7mgに、パンコーティング機で以下の処方（ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方）で5mgの皮膜を施し、1錠6.4.7mg中にラベルラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

## 【0059】

【表14】

皮膜	mg/Tablet	%W/W
オド'ラギットL100	0.77	15.4
エチルセルロース	3.08	61.5
タルク	0.58	11.5
酸化チタン	0.35	6.9
セチルアルコール	0.23	4.6
小計	5.0	100.0

## 【0060】

対照例4

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠5.9.7mgに、パンコーティング機で以下の処方（ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方）で15mgの皮膜を施し、1錠7.4.7mg中にラベルラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

## 【0061】

【表15】

パルスコート皮膜	mg/Tablet	%W/W
オド・ラギットL100	6.0	42.1
エチルセルロース	6.0	42.1
タルク	1.125	7.9
酸化チタン	0.675	4.7
セチルアルコール	1.20	3.2
小計	15.0	100.0

## 【0062】

対照例5

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠5.9.7mgに、バンコーティング機で以下の処方（ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方）で20mgの皮膜を施し、1錠7.9.7mg中にラベルラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

## 【0063】

【表16】

パルスコート皮膜	mg/Tablet	%W/W
オド・ラギットL100	8.0	42.1
エチルセルロース	8.0	42.1
タルク	1.5	7.9
酸化チタン	0.9	4.7
セチルアルコール	1.6	3.2
小計	20.0	100.0

## 【0064】

対照例6

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠5.9.7mgに、バンコーティング機で以下の処方（ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方）で25mgの皮膜を施し、1錠8.4.7mg中にラベルラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

## 【0065】

【表 17】

パルスコート皮膜	mg/Tablet	%W/W
オイトラキットL100	10.0	42.1
エチルセルロース	10.0	42.1
タルク	1.875	7.9
酸化チタン	1.125	4.7
セチルアルコール	2.0	3.2
小計	25.0	100.0

## 【0066】

## 対照例7

実施例1で製造した中間皮膜被覆錠剤1錠5.9.7mgに、バンコーティング機で以下の処方（ステアリン酸マグネシウムを含有していない処方）で30mgの皮膜を施し、1錠8.9.7mg中にラベルラゾールナトリウム5mgを含有する製剤を得た。

## 【0067】

## 【表18】

パルスコート皮膜	mg/Tablet	%W/W
オイトラキットL100	12.0	42.1
エチルセルロース	12.0	42.1
タルク	2.25	7.9
酸化チタン	1.35	4.7
セチルアルコール	2.4	3.2
小計	30.0	100.0

## 【図面の簡単な説明】

## 【0068】

【図1】実施例1～実施例3の溶出制御製剤におけるラベプラゾールナトリウムの溶出試験の結果である。

【図2】実施例4～実施例7の溶出制御製剤におけるラベプラゾールナトリウムの溶出試験の結果である。

【図3】実施例8～実施例10の溶出制御製剤におけるラベプラゾールナトリウムの溶出試験の結果である。

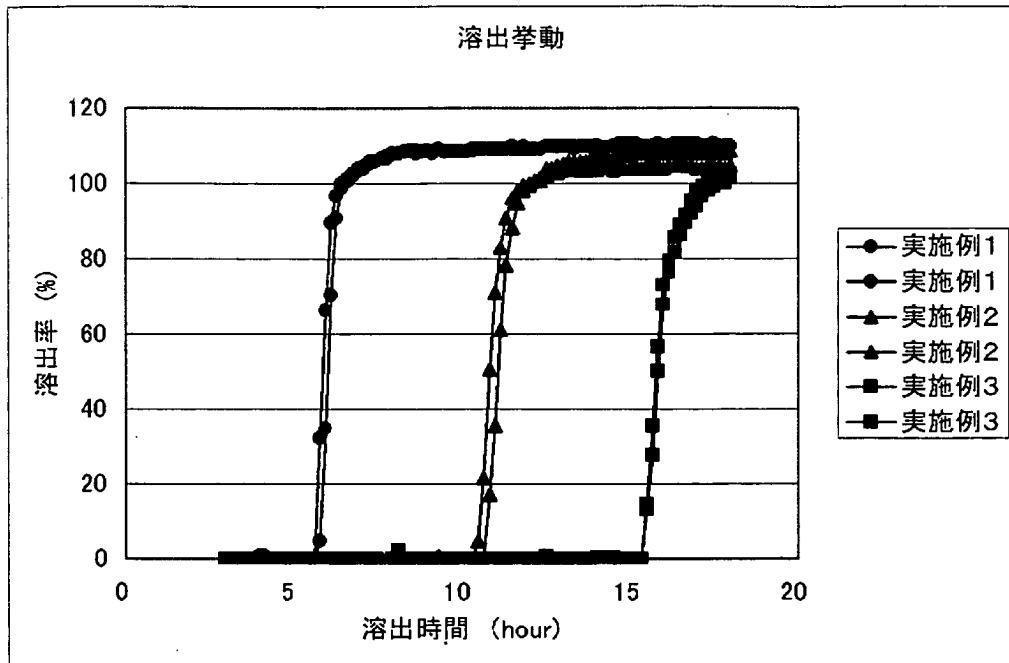
【図4】対照例1～対照例3の溶出制御製剤におけるラベプラゾールナトリウムの溶出試験の結果である。

【図5】実施例1～実施例6の溶出制御製剤におけるラベプラゾールナトリウムの溶出試験において、溶出制御皮膜量と溶出開始時間のLag Timeとの相関関係を示す図

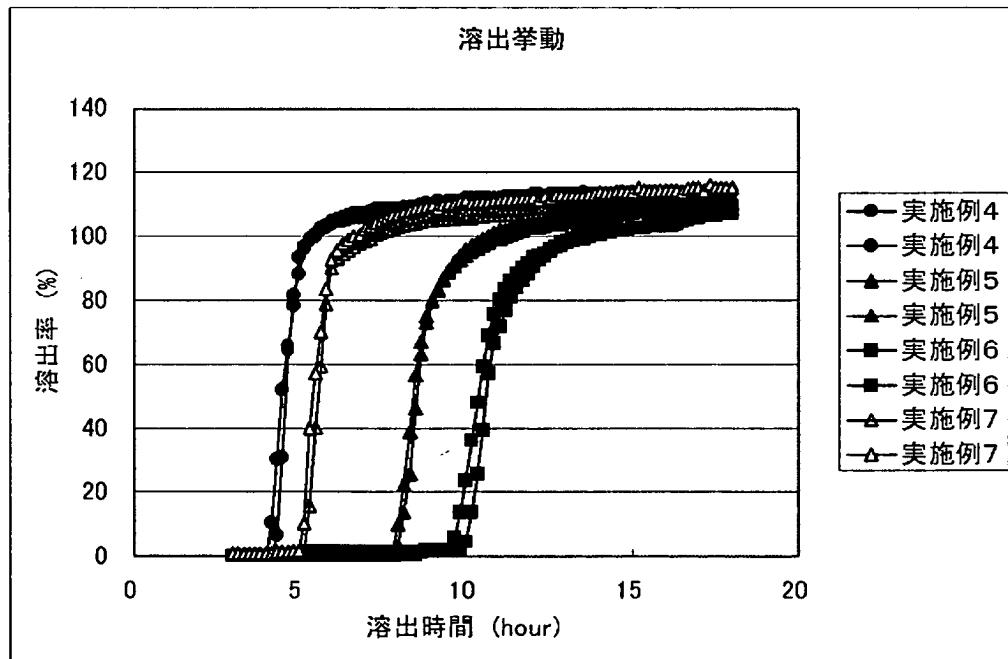
である。

【書類名】 図面

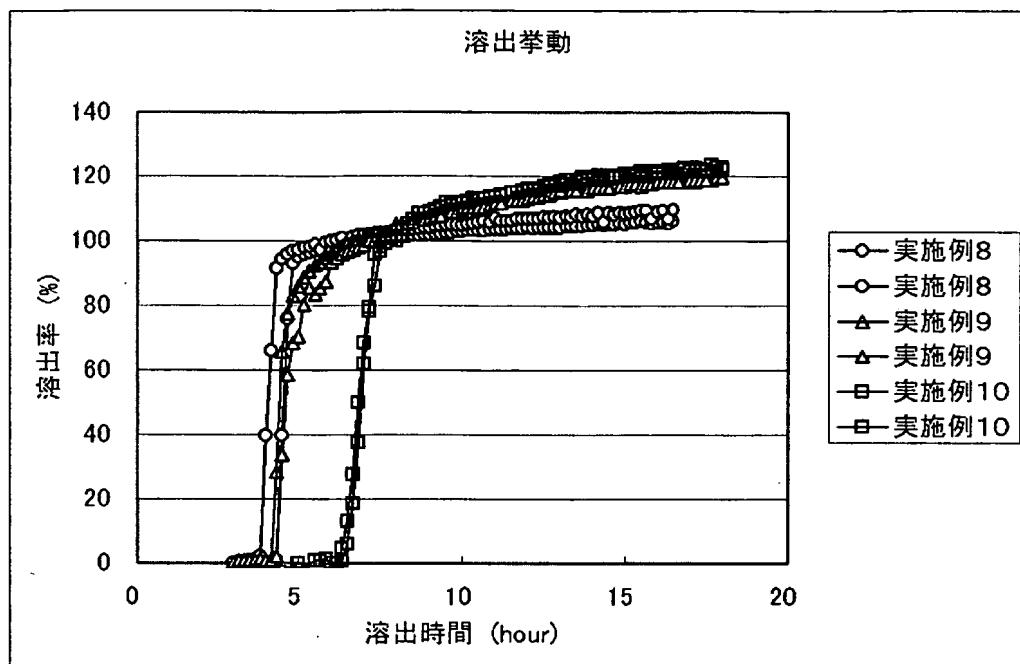
【図 1】



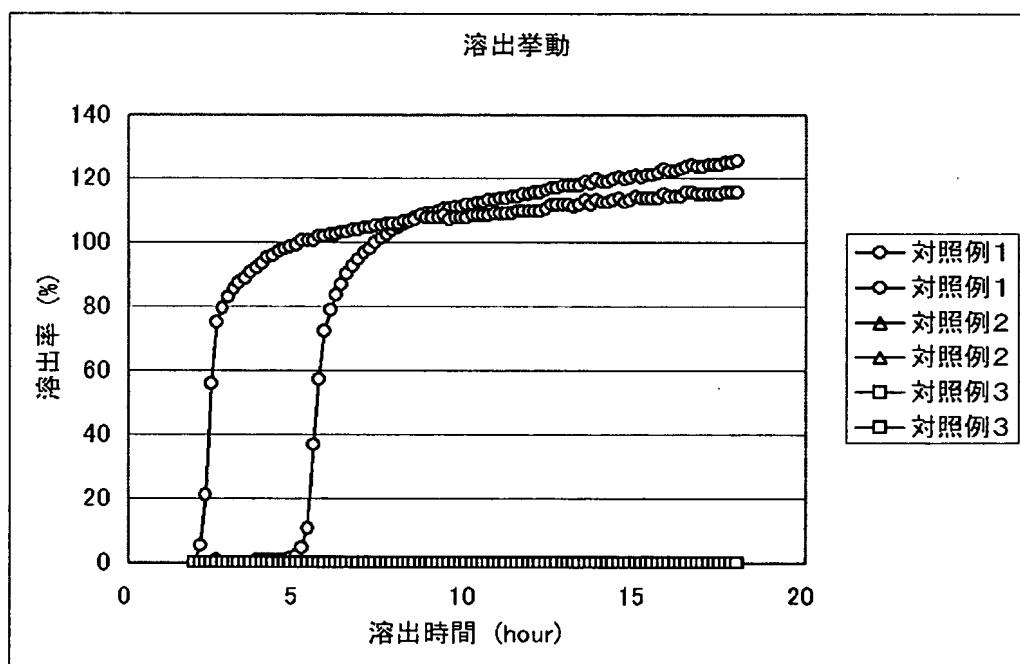
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【図5】

